

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10108905 A**

(43) Date of publication of application: **28.04.98**

(51) Int. Cl.

A61L 27/00
A61C 8/00
A61F 2/28
A61L 33/00

(21) Application number: **08265788**

(22) Date of filing: **07.10.98**

(71) Applicant: **OZAKA AKIYOSHI OTA KK**

(72) Inventor: **OZAKA AKIYOSHI**
OTSUKI CHIKARA
OTA KEIZO

(54) SURFACE TREATMENT METHOD FOR MEDICAL IMPLANT MATERIAL AND IMPLANT WITH AFFINITY TO ORGANISM

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To achieve excellent bondability to an ecological tissue and higher adhesion by treating a surface using a hydroperoxide aqueous solution in which metal ion for applying an apatite formation capacity of added to a toughness and softness.

SOLUTION: In a surface treatment method of a medical implant material a metal ion imparting a high apatite formation capacity to hydrate gel on a surface is added

to a hydrogen peroxide aqueous solution to modify the surface by this solution. The material of this medical implant employs natural or synthetic organic high polymer material and metal in a wider range. Therefore, the medical implant obtained is an implant with affinity to organisms on the surface of which is formed a cover layer having as main component a hydrate gel containing a silanol group, a hydrate titania group, a carboxyl group, a hydroxide group or the like. The cover layer of the hydrate gel has an apatite formation capacity containing metal ions that can take higher valence exceeding trivalence.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-108905

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月28日

(51) Int.Cl.⁸ 識別記号

A 6 1 L 27/00
A 6 1 C 8/00
A 6 1 F 2/28
A 6 1 L 33/00

F I

A 6 1 L 27/00 U
A 6 1 C 8/00 Z
A 6 1 F 2/28
A 6 1 L 33/00 Z

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-265786

(22) 出願日 平成8年(1996)10月7日

(71) 出願人 395009330

尾坂 明義

岡山県岡山市大多羅町416番地の1

(71) 出願人 592156389

オオタ株式会社

岡山県岡山市今保82番地

(72) 発明者 尾坂 明義

岡山県岡山市大多羅町416番地の1

(72) 発明者 大槻 主税

岡山県岡山市津島中3-1-1 岡山大学

工学部内

(72) 発明者 太田 恵三

岡山県岡山市箕島1640-58

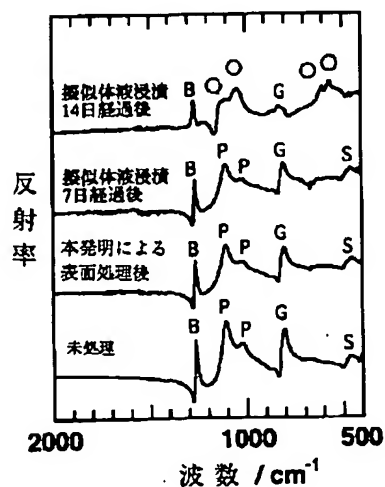
(74) 代理人 弁理士 森 廣三郎

(54) 【発明の名称】 医用インプラント材の表面処理方法及び生体親和性インプラント

(57) 【要約】

【課題】 形成外科、歯科および整形外科の分野で使用される生体親和性に優れた医用インプラントの製造方法を提供する。

【解決手段】 3価以上の高原子価をとり得る金属イオンを含有する過酸化水素水溶液に医用高分子材料を浸漬し、該基板表面を処理することで生体親和性もしくは生体活性を有する高分子又は金属インプラントを製造する方法及びこの方法で得られる生体親和性インプラントである。

B : CH₃の存在

O : アパタイトの存在

G : CH₃及びSi-C結合の存在

P : Si-O結合の存在

S : Si-O結合の存在

【特許請求の範囲】

【請求項1】 医用インプラント材に対して、該インプラント材の表面に形成する水和ゲルに高いアパタイト形成能を付与する金属イオンを添加した過酸化水素水溶液で処理することを特徴とする医用インプラントの表面処理方法。

【請求項2】 金属イオンは3価以上の高原子価をとり得る金属イオンである請求項1記載の医用インプラントの表面処理方法。

【請求項3】 医用インプラント材の表面にシロキサン基、水和チタニア基、カルボキシル基、水酸基等の親水基を形成する医用インプラント材の表面に3価以上の高原子価をとり得る金属イオンを含有する高いアパタイト形成能を有する水和ゲルの被覆層を形成してなる生体親和性インプラント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、形成外科、歯科および整形外科の分野で使用される生体親和性に優れた医用インプラント材の表面処理方法及びインプラントに関するものである。より詳しくは、インプラント材の表面に生体親和性もしくは生体活性を付与する方法及びその方法により得られたインプラントに関する。

【0002】

【従来の技術】生体内埋め込み用の人工乳房、顔面補綴材や人工臼蓋などの素材としては、ポリ塩化ビニル、シリコン、ポリウレタン、ポリエチレンなどの有機高分子材料が用いられる。しかしこれらの材料には、しばしば埋入後異物反応による炎症を生じる問題点がある。さらに生体組織と結合する性質はなく、組織と一体化することがないため、長時間に亘る生体内への埋入中にずれや緩みを生じる問題点がある。

【0003】一方、生体内への埋入後の炎症反応が小さく、かつ、組織結合性をも示す材料として、生体活性ガラスやヒドロキシアパタイトなど、ある種の無機物質が知られている。これらの中でも生体活性ガラスは、カルシウム及びリン酸イオンを含む擬似体液中や生体内でその表面にアパタイト層を形成する性質を有しており、かかるアパタイト層を介して骨や軟組織と結合することにより生体組織と一体化するもので、生体組織との結合性が必要とされる医療用材料に好適である。しかし、これら生体活性ガラスは医用材料として必要な機械的強度、靱性、柔軟性が不十分な問題点がある。

【0004】そのため、高分子材料に生体活性を付与する手法として、ポリメチルメタクリレート系セメントや高密度ポリエチレンにヒドロキシアパタイトや結晶化ガラスなどを混合する方法が提案されているが、生体活性を発現するには混合するヒドロキシアパタイトや結晶化ガラスなどの割合を大きくする必要があるため、有機高分子の靱性や強度などの力学的物性を損なう虞がある。

【0005】また、高分子や金属からなるインプラント材の表面に生体親和性に優れた生体活性ガラスまたはヒドロキシアパタイトなどのリン酸カルシウム系セラミックスやシラノール基を含有する生体活性物質の被覆層を形成する手法も提供されている。しかし上記生体活性物質の被覆層は、インプラント材の表面に対する密着性が十分とは言えない。さらに、これら改善方法には複雑な製造工程や長い処理時間が必要とされる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、低温で簡便な処理方法を用いて、医用インプラントの表面に人体組織と結合する生体活性を付与することを目的とするものである。すなわち、医用インプラント材として十分な機械的強度、靱性、柔軟性を備え、しかも生体組織との結合性に優れ、密着性の良好なものを得るための方法及びインプラントにつき検討を加えた。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記問題点の解決について鋭意検討した結果、医用インプラント材に対して、該インプラント材の表面に形成する水和ゲルに高いアパタイト形成能を付与する金属イオンを添加した過酸化水素水溶液で処理すると、インプラント材料表面に対して生体組織との適合性が与えられることを見出した。

【0008】すなわち、本発明の医用インプラントの表面処理方法は、表面に形成する水和ゲルに高いアパタイト形成能を付与する金属イオンを過酸化水素水溶液に添加して、この溶液で医用インプラント材の表面を改質することを特徴とする。

【0009】ここで用いる医用インプラントの素材は、天然又は合成の有機高分子材料や金属材料が広く用いられ、特に限定されるものではないが、インプラント材として必要な機械的強度、靱性を発現するような、これらの単独又は複合体が選ばれる。例えば、有機高分子材料では、ケイ素樹脂のほかセルロース、絹、木綿などの短繊維やウイスキーに近い粉体などが混入されたナイロン、ポリエステル、ポリエチレンなどがあり、表面にシラノール基、カルボキシル基、水酸基のような親水性基が形成し易い材料が用いられる。また、金属材料では、チタン、チタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼などが用いられ、中でもチタンやチタン合金は、水和チタニアの生成により親水性を示すので好ましい。

【0010】したがって、本発明の方法により得られる医用インプラントは、インプラント材表面に、上記表面処理方法によりシラノール基あるいは水和チタニア基、カルボキシル基、水酸基などを含む水和ゲルを主成分とする被覆層を形成してなるものであり、更に詳しくは、表面にシロキサン、水和チタニア又はこれらに類似する親水基を形成する医用インプラント材の表面に3価以上の高原子価をとり得る金属イオンを含有する高いアパ

イト形成能を有する水和ゲルの被覆層を形成してなる生体親和性インプラントである。

【0011】本発明でいう医用インプラント材とは、上記各種の素材からなり、生体内で使用するための成形体を意味する。特に好ましい有機高分子系医用インプラント材の中には、ケイ素を含有し、過酸化水素水により表面にシラノール基が生成するものがあり、生体内で使用するために必要な物性と安全性を有するものであれば形状、使用形態等を特に問わない。例えば、板状、ブロック状、シート状、繊維状、ペレット状など任意の形状のものが使用できる。また、人工乳房、顔面補綴材、骨補填材、人工椎体、人工椎間板、骨スクリューなどの製品形態をしていてもよい。

【0012】また、医用インプラント材としての金属の好ましい例には、チタン系金属が挙げられる。チタン系金属はチタン及びチタン合金であって、金属元素も公知のAl, Sn, Fe, Co, Ni, Cu, V, Mo, W, Ta, Agなど、加工性を考慮して適宜選択する。なかでもTi-6Al-4Vが好ましい。

【0013】インプラント材を表面処理する過酸化水素水溶液の過酸化水素の濃度は5wt%以上が望ましく、特に短時間の処理を必要とするときは30wt%以上が望ましい。溶液の温度としては、過酸化水素の自己分解が起こらず、かつ、反応速度が大きい程度が望ましく、例えば、30wt%の過酸化水素水溶液では30～90℃程度が望ましい。水溶液の温度がこれ以上では過酸化水素の自発分解が起こり、これ以下では、材料表面の処理が不十分になりやすい。

【0014】過酸化水素水に添加する物質は、3価以上の高原子価をとり得る金属イオンでアパタイトの不均一核形成を誘起する物質を構成する金属イオンであれば何でもよい。具体的には、Ta, Pb, Sn, W, Mo, Ir, Laなどであり、中でもTa, Pb, Snの塩化物もしくは硝酸塩は好結果を得ることができる。

【0015】本発明の方法によれば、高分子材料としてのシリコーンエラストマーなどケイ素含有インプラント材の表面に、100℃以下の低温で高い生体親和性もしくは生体活性を付与することができ、特に組織との接合性が要求される部位に用いられる材料として好適になる。過酸化水素中の金属イオンが、処理した材料表面でどのような状態で存在し、アパタイト形成を促進するのか、その原因は明らかでないが、おそらくインプラント材の表面に形成する水和ゲル中に微量に該金属酸化物が吸着、残存し、アパタイトの不均一核形成を誘起する働きを発現すると考えられる。

【0016】また、チタンを含有するインプラント材の場合は、特に骨との接合性が要求される人工骨用材料として好適に用いられる。そして、過酸化水素処理で表面に生成する水和チタニアゲルに対して、上記、Ta, Pb, Sn等の金属イオンの存在は高いアパタイト形成能を付与するのである。

【0017】上記表面処理を施した医用インプラント材はカルシウムイオン及びリン酸イオンを含む擬似体液中や体内で表面にアパタイト層を形成する。従ってこれらの処理を施した医用インプラント材は、生体内でアパタイト層を介して生体組織と一体化する。

【0018】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態につき、実施例により具体的に説明する。なお、本発明は、これら実施例に限定されるものではない。

【0019】[実施例1]まず、30wt%の H_2O_2 を含む水溶液に 5 mmol/dm^3 の濃度になるように $TaCl_5$ を溶かした。これを反応溶液とした。図1に示されるようなポリスチレン製サンプル瓶に反応溶液30mlを入れ、これにシリコーンエラストマープレート(10×10×1mm)を浸漬し、これを60℃で7日間保持した。シリコーンエラストマープレートを反応溶液から取り出し、蒸留水にて洗浄した後、室温で乾燥させた。

【0020】表1に示す各種のイオンを表1に示す濃度で含有する水溶液を文献[大槻ら、ジャーナル・オブ・ノンクリスタリン・ソリッド(Journal of Non-Crystalline Solids)、第143巻、第84～92頁(1992年)参照]に記載の方法に従って調製し、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンと塩酸を用いてpHを7.25に調整した(以下、これを擬似体液(SBF)と略称する)。

【0021】

【表1】

無機イオン	イオン濃度/ mM	
	SBF	ヒト血漿
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl ⁻	147.8	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5

【0022】上記で得た、表面処理したシリコーンエラストマープレートを、擬似体液40ml中に36.5℃にて浸漬した。一定時間おきにシリコーンエラストマープレートを取り出し、フーリエ変換赤外線反射スペクトル(以下FT-IR反射スペクトルと略記)および薄膜X線回折パターンを測定した。その結果、図2で示されるように、浸漬後3日で、FT-IR反射スペクトル上に、ヒドロキシアパタイトに対応するピーク(1130 cm^{-1} 、 1040 cm^{-1})

\cdot^1 、 610cm^{-1} 、 570cm^{-1})が認められた。また、図3で示されるように、X線回折パターンにおける $2\theta=26^\circ$ および 32° のピークから、ヒドロキシアパタイトの結晶構造が確認された。以上のことから、シリコンエラストマープレート表面にヒドロキシアパタイト層が形成されていることが確認された。このヒドロキシアパタイトの層は、図4で示されるような微細な粒子より構成されていた。なお、ヒドロキシアパタイト層の厚さは約 $10\mu\text{m}$ であった。

【0023】[実施例2]実施例1において、過酸化水素水溶液に加える物質が SnCl_2 または、 PbCl_2 で、それぞれ 5mmol/dm^3 の濃度になるようにしたこと以外は、実施例1と同様の操作により、表面処理したシリコンエラストマープレートを得た。得られたシリコンエラストマープレートを疑似体液40ml中に 36.5°C で7日間浸漬した。FT-IR反射スペクトルおよび薄膜X線回折パターンの測定により、材料表面にヒドロキシアパタイト層が形成されていることが確認された。

【0024】[実施例3]実施例1において、シリコンエラストマープレートに代えてポリジメチルシロキサンとテトラエトキシシランを出発原料に用いて加水分解脱水縮合により得られた材料(Ormosils型複合材料)を使用したこと以外は、実施例1と同様の操作により、表面処理した材料を得た。得られた材料を疑似体液40ml中に 36.5°C で7日間浸漬した。FT-IR反射スペクトルおよび薄膜X線回折パターンの測定により、材料表面にヒドロキシアパタイト層が形成されていることが確認された。

【0025】[実施例4]実施例1において、シリコンエラストマープレートに代えてポリビニルメトキシシランを出発原料に用いた高分子材料を使用したこと以外は、実施例1と同様の操作により、表面処理した材料を得た。得られた材料を疑似体液40ml中に 36.5°C で7日間浸漬した。FT-IR反射スペクトルおよび薄膜X線回折パターンの測定により、材料表面にヒドロキシアパタイト層が形成されていることが確認された。

【0026】[実施例5]チタン合金プレート($15\times 10\times 1\text{mm}$)として、[Ti-61-4V]合金を用い、これを30wt%の H_2O_2 を含む水溶液に 2mmol/dm^3 の濃度になるように TaCl_5 を溶かした反応溶液に、実施例1に示す方法で浸漬・処

理をした。これを表1に示す疑似体液中に 36.5°C で浸漬・処理した。

【0027】一定時間おきにチタン合金プレートを取り出し、FT-IR反射スペクトル(図5(時間は疑似体液浸漬時間、○はアパタイトの存在を示す))および薄膜X線回折パターン(図6(時間は疑似体液浸漬時間、○はアパタイトの存在を示す))を測定した。図5から、FT-IR反射スペクトル上に、ヒドロキシアパタイトに対応するピーク(1130cm^{-1} 、 1040cm^{-1} 、 610cm^{-1} 、 570cm^{-1})が認められた。また、図6からは、浸漬後3日で、X線回折パターンにおける $2\theta=26^\circ$ および 32° のピークから、ヒドロキシアパタイトの結晶構造が確認された。以上のことから、チタン合金プレート表面にヒドロキシアパタイト層が形成されていることが確認された。なおヒドロキシアパタイト層の厚さは約 $10\mu\text{m}$ であった。

【発明の効果】

【0028】本発明の方法によれば、医用インプラント材として物理的性質の優れた有機高分子材料や金属材料の表面に、 100°C 以下の低温できわめて簡便な手法で生体活性を付与することができるので、特に組織との接合性が要求される生体組織代替材料として好適に用いられる、医療産業上優れた効果を奏するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1のシリコンエラストマープレートの表面処理の概略図である。

【図2】実施例1の表面処理したシリコンエラストマープレートの疑似体液浸漬後のFT-IR反射スペクトル(時間は疑似体液浸漬時間、○はアパタイトの存在を示す)である。

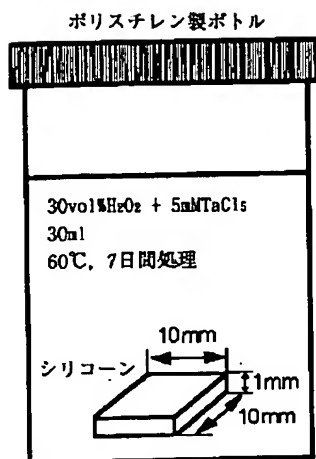
【図3】実施例1の表面処理したシリコンエラストマープレートの疑似体液浸漬後の薄膜X線回折パターン(時間は疑似体液浸漬時間、○はアパタイトの存在を示す)である。

【図4】実施例1の表面処理したシリコンエラストマープレートの疑似体液浸漬後の走査電子顕微鏡写真である。

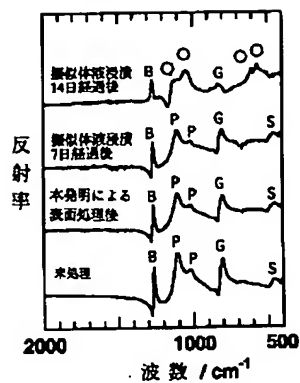
【図5】実施例5の表面処理したチタン合金プレートの疑似体液浸漬後のFT-IR反射スペクトルである。

【図6】実施例5の表面処理したチタン合金プレートの疑似体液浸漬後の薄膜X線回折パターンである。

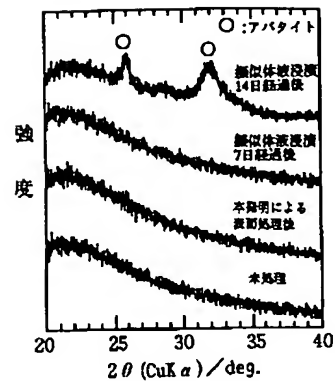
【図1】



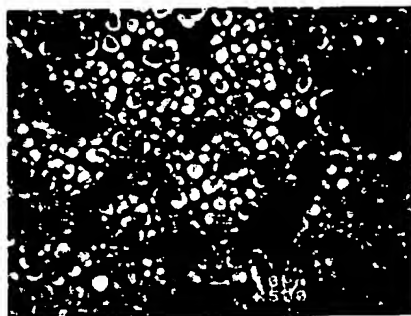
【図2】



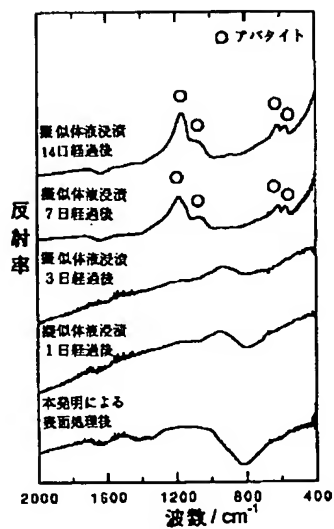
【図3】



【図4】



【図5】



BEST AVAILABLE COPY

【図6】

